

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
8 novembre 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/83439 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **C07D**
(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02169

(22) Date de dépôt international : 6 juillet 2001 (06.07.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/08791 6 juillet 2000 (06.07.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **ADIR
ET COMPAGNIE** [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **PFEIF-
FER, Bruno** [FR/FR]; 47, rue Ernest Renan, F-95320
Saint Leu la Forêt (FR). **GINOT, Yves-Michel** [FR/FR]; 8,
quai Saint Laurent, F-45000 Orléans (FR). **COQUEREL,
Gérard** [FR/FR]; 192, rue de l'Eglise, F-76520 Boos
(FR). **BEILLES, Stéphane** [FR/FR]; 35, place de la Basse
Vieille Tour, F-76000 Rouen (FR).

(74) Représentant commun : **ADIR ET COMPAGNIE**; 1,
rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

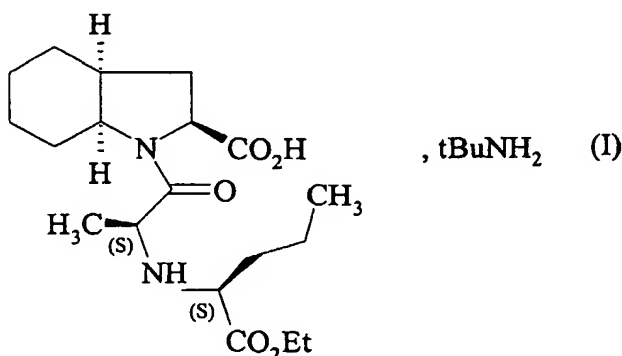
Publiée :

- sur requête du déposant, avant l'expiration du délai men-
tionné à l'article 21.2)a)
- sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport
- sans classification; titre et abrégé non vérifiés par l'admin-
istration chargée de la recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL γ (Y) CRYSTALLINE FORM OF PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE SALT, PREPARATION METHOD, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME.

(54) Titre : NOUVELLE FORME CRISTALLINE γ DU SEL DE TERT-BUTYLAMINE DU PERINDOPRIL, SON PROCÉDE DE PRÉPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT



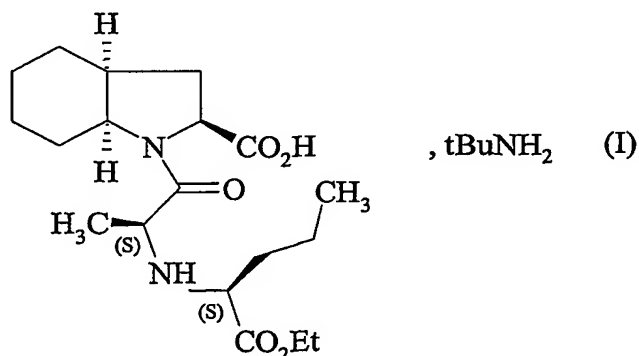
(57) Abstract: The invention concerns a γ crystalline form of a compound of formula (I) characterised by its X-ray diffraction pattern on powder. The invention is applicable to medicines.

(57) Abrégé : Forme cristalline γ du composé de formule (I) caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre. Médicaments.

WO 01/83439 A2

**NOUVELLE FORME CRISTALLINE γ DU SEL DE TERT-BUTYLAMINE DU
PERINDOPRIL, SON PROCEDE DE PREPARATION,
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline γ du sel de tert-butylamine du perindopril de formule (I) :



son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté. Il était également important de pouvoir le synthétiser selon un

procédé facilement transposable à l'échelle industrielle, et notamment sous une forme permettant une filtration et un séchage rapides. Enfin, cette forme devait être parfaitement reproductible, facilement formulée et suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

Le brevet EP 0 308 341 décrit un procédé de synthèse industrielle du perindopril. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention du perindopril sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

La demanderesse a présentement trouvé qu'un sel particulier du perindopril, le sel de tert-butylamine, pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant notamment des caractéristiques de formulation.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline γ du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
6,298	14,02	630	39,8
7,480	11,81	380	24
8,700	10,16	1584	100
9,276	9,53	318	20,1
10,564	8,37	526	33,2
11,801	7,49	54	3,4
12,699	6,96	86	5,4
13,661	6,48	178	11,2
14,095	6,28	163	10,3
14,332	6,17	290	18,3
14,961	5,92	161	10,2
15,793	5,61	128	8,1
16,212	5,46	179	11,3
16,945	5,23	80	5,1

17,291	5,12	92	5,8
17,825	4,97	420	26,5
18,100	4,90	159	10
18,715	4,74	89	5,6
19,017	4,66	118	7,4
19,362	4,58	134	8,5
19,837	4,47	133	8,4
20,609	4,31	95	6
21,232	4,18	257	16,2
21,499	4,13	229	14,5
21,840	4,07	127	8
22,129	4,01	191	12,1
22,639	3,92	137	8,6
23,000	3,86	88	5,6
23,798	3,74	147	9,3
24,170	3,68	70	4,4
25,066	3,55	167	10,5
25,394	3,50	165	10,4
26,034	3,42	84	5,3
26,586	3,35	75	4,7
27,541	3,24	74	4,7
28,330	3,15	85	5,4
29,589	3,02	96	6,1

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline γ du composé de formule (I), caractérisé en ce que :

- soit, selon une première variante, on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans le chloroforme, puis on refroidit rapidement la solution à 0°C et après agitation on collecte le solide obtenu par filtration,
- soit, selon une seconde variante, on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, on refroidit rapidement la solution entre 0 et 5°C puis on collecte le solide ainsi obtenu par filtration. On met ce solide en suspension dans le chloroforme, on agite la suspension à température ambiante pendant 5 à 10 jours, puis on collecte le solide par filtration.

- Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé. Avantageusement, on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
- Dans la première variante du procédé selon l'invention, la concentration du composé de formule (I) dans le chloroforme est préférentiellement comprise entre 150 et 300 g/l.
- Dans la seconde variante du procédé selon l'invention, la concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est préférentiellement comprise entre 70 et 90 g/l. La concentration du solide obtenu dans le chloroforme est préférentiellement comprise entre 100 et 150 g/l.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline γ du composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent également contenir un diurétique comme l'indapamide.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- Diffractomètre Siemens D5005, détecteur à scintillations,
- Anticathode de cuivre ($\lambda=1,5405 \text{ \AA}$), voltage 40 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- Domaine de mesures : 5° à 30° ,
- Incrémentation entre chaque mesure : $0,02^\circ$,
- Temps de mesure par pas : 2s,
- Fentes variables : v6,
- Filtre $K\beta$ (Ni),
- Pas de référence interne,
- Procédure de zéro avec les fentes Siemens,
- Données expérimentales traitées avec le logiciel EVA (version 5.0).

EXEMPLE 1 : Forme cristalline γ du sel de tert-butylamine du perindopril

100 g du sel de tert-butylamine du perindopril obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0 308 341 sont dissous dans 500 ml de chloroforme portés au reflux.

La solution est ensuite refroidie à 0°C et agitée une nuit à cette température. Le solide obtenu est collecté par filtration.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme γ du sel de tert-butylamine du perindopril est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant, avec l'intensité et l'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
6,298	14,02	630	39,8
7,480	11,81	380	24
8,700	10,16	1584	100
9,276	9,53	318	20,1

10,564	8,37	526	33,2
11,801	7,49	54	3,4
12,699	6,96	86	5,4
13,661	6,48	178	11,2
14,095	6,28	163	10,3
14,332	6,17	290	18,3
14,961	5,92	161	10,2
15,793	5,61	128	8,1
16,212	5,46	179	11,3
16,945	5,23	80	5,1
17,291	5,12	92	5,8
17,825	4,97	420	26,5
18,100	4,90	159	10
18,715	4,74	89	5,6
19,017	4,66	118	7,4
19,362	4,58	134	8,5
19,837	4,47	133	8,4
20,609	4,31	95	6
21,232	4,18	257	16,2
21,499	4,13	229	14,5
21,840	4,07	127	8
22,129	4,01	191	12,1
22,639	3,92	137	8,6
23,000	3,86	88	5,6
23,798	3,74	147	9,3
24,170	3,68	70	4,4
25,066	3,55	167	10,5
25,394	3,50	165	10,4
26,034	3,42	84	5,3
26,586	3,35	75	4,7
27,541	3,24	74	4,7
28,330	3,15	85	5,4
29,589	3,02	96	6,1

EXEMPLE 2 : Forme cristalline γ du sel de tert-butylamine du perindopril

125 g du sel de tert-butylamine du perindopril obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0 308 341 sont dissous dans 1,5 l d'acétate d'éthyle portés au reflux.

La température de la solution est ensuite ramenée rapidement entre 0 et 5 °C.

Le solide obtenu est ensuite collecté par filtration, puis il est mis en suspension dans 750 g de chloroforme. La suspension est agitée à température ambiante pendant 5 à 10 jours puis le solide est collecté par filtration.

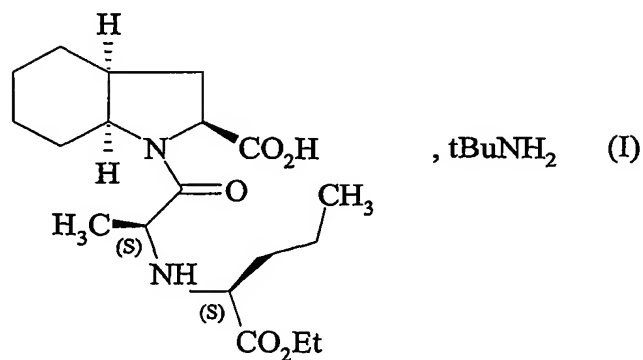
EXEMPLE 3 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 4 mg :

Composé de l'exemple 1.....	4 g
Hydroxypropylcellulose.....	2 g
Amidon de blé.....	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium.....	3 g
Talc.....	3 g

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline γ du composé de formule (I) :



caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 θ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2 θ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
6,298	14,02	630	39,8
7,480	11,81	380	24
8,700	10,16	1584	100
9,276	9,53	318	20,1
10,564	8,37	526	33,2
11,801	7,49	54	3,4
12,699	6,96	86	5,4
13,661	6,48	178	11,2
14,095	6,28	163	10,3
14,332	6,17	290	18,3
14,961	5,92	161	10,2
15,793	5,61	128	8,1
16,212	5,46	179	11,3
16,945	5,23	80	5,1
17,291	5,12	92	5,8
17,825	4,97	420	26,5

18,100	4,90	159	10
18,715	4,74	89	5,6
19,017	4,66	118	7,4
19,362	4,58	134	8,5
19,837	4,47	133	8,4
20,609	4,31	95	6
21,232	4,18	257	16,2
21,499	4,13	229	14,5
21,840	4,07	127	8
22,129	4,01	191	12,1
22,639	3,92	137	8,6
23,000	3,86	88	5,6
23,798	3,74	147	9,3
24,170	3,68	70	4,4
25,066	3,55	167	10,5
25,394	3,50	165	10,4
26,034	3,42	84	5,3
26,586	3,35	75	4,7
27,541	3,24	74	4,7
28,330	3,15	85	5,4
29,589	3,02	96	6,1

2. Procédé de préparation de la forme cristalline γ du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans le chloroforme, puis on refroidit la solution à 0°C et collecte le solide obtenu par filtration.
3. Procédé de préparation de la forme cristalline γ du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, on refroidit rapidement la solution puis on collecte le solide ainsi obtenu par filtration, on le met en suspension dans le chloroforme, on agite la suspension à température ambiante pendant 5 à 10 jours, puis on collecte le solide par filtration.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
5. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (I) dans le chloroforme est comprise entre 150 et 300 g/l.
6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est comprise entre 70 et 90 g/l.
7. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le composé selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 utile pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 utile pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 7 à 9 caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/42 A61K31/404 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 308 341 A (ADIR ET COMPAGNIE) 22 March 1989 (1989-03-22) cited in the application the whole document ---	1,7,8
A	FR 2 771 010 A (ADIR ET COMPAGNIE) 21 May 1999 (1999-05-21) example 1 -----	1,7,8, 10,11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 October 2001

Date of mailing of the international search report

06/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02169

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A1	24-03-1989
			AT 59047 T	15-12-1990
			AU 2236288 A	23-03-1989
			CA 1336348 A1	18-07-1995
			CA 1338015 A1	30-01-1996
			DE 3861275 D1	24-01-1991
			DK 515188 A	18-03-1989
			EP 0308341 A1	22-03-1989
			GR 3001539 T3	23-11-1992
			IE 61453 B	02-11-1994
			JP 1110696 A	27-04-1989
			JP 1831914 C	29-03-1994
			JP 5043717 B	02-07-1993
			NZ 226224 A	26-09-1990
			OA 8915 A	31-10-1989
			PT 88527 A , B	01-10-1988
			US 4914214 A	03-04-1990
			ZA 8806932 A	30-05-1989
FR 2771010	A	21-05-1999	FR 2771010 A1	21-05-1999
			AU 6837798 A	07-06-1999
			BR 9814885 A	03-10-2000
			CN 1279615 T	10-01-2001
			EP 1032414 A1	06-09-2000
			WO 9925374 A1	27-05-1999
			HU 0004544 A2	28-06-2001
			NO 20002479 A	12-05-2000
			PL 340561 A1	12-02-2001
			ZA 9806673 A	04-02-1999

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D209/42 A61K31/404 A61P9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61P A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 308 341 A (ADIR ET COMPAGNIE) 22 mars 1989 (1989-03-22) cité dans la demande * document complet *	1,7,8
A	FR 2 771 010 A (ADIR ET COMPAGNIE) 21 mai 1999 (1999-05-21) exemple 1	1,7,8, 10,11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents


Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 octobre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/11/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A1	24-03-1989
			AT 59047 T	15-12-1990
			AU 2236288 A	23-03-1989
			CA 1336348 A1	18-07-1995
			CA 1338015 A1	30-01-1996
			DE 3861275 D1	24-01-1991
			DK 515188 A	18-03-1989
			EP 0308341 A1	22-03-1989
			GR 3001539 T3	23-11-1992
			IE 61453 B	02-11-1994
			JP 1110696 A	27-04-1989
			JP 1831914 C	29-03-1994
			JP 5043717 B	02-07-1993
			NZ 226224 A	26-09-1990
			OA 8915 A	31-10-1989
			PT 88527 A ,B	01-10-1988
			US 4914214 A	03-04-1990
			ZA 8806932 A	30-05-1989
FR 2771010	A	21-05-1999	FR 2771010 A1	21-05-1999
			AU 6837798 A	07-06-1999
			BR 9814885 A	03-10-2000
			CN 1279615 T	10-01-2001
			EP 1032414 A1	06-09-2000
			WO 9925374 A1	27-05-1999
			HU 0004544 A2	28-06-2001
			NO 20002479 A	12-05-2000
			PL 340561 A1	12-02-2001
			ZA 9806673 A	04-02-1999